

L A

N° 69

PRÉDISPOSITION LOCALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Juillet 1907

PAR

Jules EUZIÈRE

Né à Montpellier, le 27 avril 1882

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (*Concours 1903*, n° 1)

INTERNE DE LA CLINIQUE

DES MALADIES MENTALES ET NERVEUSES (*Concours 1906*, n° 1)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE G. FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1907

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (*) DOYEN
SARDA ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (*).
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (*)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (*):
Physique médicale.	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE (*)
Clinique ophtalmologique.	TRUC (*).
Chimie médicale.	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS.
Clinique obstétricale.	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. RAUZIER, DE ROUVILLE

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires :

MM. E. BERTIN-SANS (*), GRYNFELTT

M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards.	RAUZIER, prof. adjoint
Pathologie externe	SOUBEIRAN, agrégé
Pathologie générale	N...
Clinique gynécologique.	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.	PUECH, agrégé lib.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, agr. libre.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. JEANBRAU	MM. GAGNIERE
RAYMOND (*)	POUJOL	GRYNFELTT Ed.
VIREs	SOUBEIRAN	LAPEYRE
VEDEL	GUERIN	

M. IZARD, *secrétaire*.

Examineurs de la Thèse

MM. MAIRET (*), <i>président</i> .	MM. VIREs, <i>agrégé</i> .
SARDA, <i>professeur</i> .	SOUBEIRAN, <i>agrégé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A mes Parents

A mes Maîtres

A mes Amis

EÜZIÈRE.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIRET

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Nous lui dédions ce travail en hommage de profonde reconnaissance pour le double honneur qu'il nous fit en nous acceptant comme élève et en voulant bien présider notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SARDA

En remerciement de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée

A MESSIEURS LES PROFESSEURS-AGRÉGÉS VIRES
ET SOUBEIRAN

EUZIÈRE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ARDIN-DELTEIL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'ÉCOLE D'ALGER

*Nous dédions ce travail en témoignage de
profonde gratitude à celui qui fut notre pre-
mier guide dans nos études médicales et qui
n'a pas cessé de nous prêter l'appui de ses
conseils et de ses encouragements médicaux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCAMP

*Nous le prions de recevoir l'assurance de
notre reconnaissance pour les marques de
sympathie qu'il nous a si souvent prodiguées
dans le cours de nos études.*

EUZIÈRE.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE MONTPELLIER

Externat :

1902	M. le professeur	TÉDENAT
—	—	CARRIEU
1903	—	BAUMEL
—	—	agrégé BROUSSE

Internat des hôpitaux :

1904	M. le professeur-agrégé	BROUSSE
1905	M. le professeur	FORGUE
—	—	GRASSET
1906	—	VALLOIS
—	—	RAUZIER

Internat de la clinique des maladies mentales et nerveuses

1907 M. le professeur MAIRET

A mes Maîtres des conférences d'Internat :

M. le professeur ARDIN-DELTEIL
M. le prof.-agrégé SOUBEIRAN
M. le docteur PAGÈS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

EUZIÈRE.

LA

PRÉDISPOSITION LOCALE

INTRODUCTION

La notion de prédisposition locale est aussi vieille que la médecine et les anciens auteurs avaient observé à merveille les faits qui en démontrent l'exactitude. Ils attribuaient à l'existence des *loci minoris resistentiæ* les cas fréquemment observés de maladies infectieuses, dont du reste ils ignoraient l'agent, se manifestant loin de leur localisation coutumière ou se développant concurremment dans un autre point de l'organisme. C'est aussi par la prédisposition locale qu'ils expliquaient qu'une cause pathogène quelconque, la gène mécanique de la circulation dans l'asystolie par exemple, eût des effets prédominant chez tel sujet du côté du foie, et du côté des reins chez tel autre.

Ils savaient aussi que ce trouble morbide est compatible avec une santé en apparence parfaite, avec un état anatomique souvent irréprochable, si bien que la prédisposition locale était pour eux, comme un état à la frontière de la maladie, une infirmité silencieuse symptomatiquement et anatomiquement

ne se révélant qu'au moment de l'action de la cause pathogène.

C'est pourquoi en 1868, *Jaumes* (1) définissait la prédisposition : « Un état mixte hygido-morbide qui, en nous inclinant vers la maladie, nous rend plus accessible à l'influence des provocations occasionnelles ». C'est là la définition de la prédisposition en général; pour avoir celle de la prédisposition locale, il suffit d'en appliquer les termes, non plus à l'ensemble de l'organisme, mais seulement à l'une de ces parties. Nous verrons tout à l'heure que, dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons plus conserver cette appellation d'état hygido-morbide. Nous savons aujourd'hui que l'intégrité de la santé générale et de la structure anatomique de l'organe en cause ne sont, dans la prédisposition locale, qu'une apparence qu'explique facilement l'insuffisance de nos moyens d'observation; nous verrons qu'il nous est permis d'espérer qu'un jour viendra où il nous sera possible de dépister l'existence des loci minoris resistentiæ et d'en connaître la nature. Mais avant d'exposer les travaux récents qui légitiment cet espoir, il nous faut exposer par quelles vissitudes la notion de prédisposition locale est passée dans la seconde moitié du dix-neuvième siècle.

Il fut en effet un temps où les découvertes de la microbiologie attachèrent une telle importance à la connaissance des facteurs externes des processus morbides, que le rôle de l'organisme devint quantité négligeable. C'était l'époque où *Germain Sée* (2), enveloppant dans un même mépris la prédisposition locale et la prédisposition générale, disait que c'étaient là des mots qui attendaient leur preuve, et les auteurs d'alors, ne pouvant considérer la prédisposition locale comme un phénomène morbide particulier à tel ou tel individu, comprenaient sous ce nom certaines conditions physiologiques qui localisent de préférence l'action de telle ou

telle cause pathogène à tel ou tel organe. Le bacille tuberculeux, le pneumocoque présentent une affinité particulière pour le tissu pulmonaire, le méningocoque pour les méninges; c'est, disait *Wirchow*, que «la structure anatomique normale est jusqu'à un certain point une cause prédisposante » pour telle ou telle maladie, et l'on pouvait à ce compte parler de prédisposition locale des poumons à la tuberculose ou à la pneumonie et des méninges à la méningite cérébro-spinale épidémique.

Mais l'engouement qui avait tendu à faire considérer les agents infectieux comme les seuls facteurs de la maladie et à faire bon marché du terrain ne tarda pas à disparaître; on vit des micro-organismes semblables présenter, suivant l'individu sur lequel ils se développaient, des localisations différentes, de même qu'on constata qu'une même affection locale pouvait relever d'agents infectieux divers et ainsi, peu à peu, l'organisme reprit dans la pathogénie le rôle qui lui revenait.

Evidemment, pour que les termes de prédisposition locale de locus minoris resistentiæ reprennent dans la terminologie médicale la place qu'ils occupaient autrefois, il fallait qu'ils cessent de représenter les influences vagues et presque mystiques qu'entendaient désigner par eux les anciens auteurs. Il fallait donner à ces notions un fondement scientifique et les appuyer sur des faits solides et bien observés. Cette base nouvelle, *Bouchard* et ses élèves ont les premiers tenté de l'établir. *Charrin* et ses collaborateurs nous ont montré le rôle des produits solubles (cytolysines, toxines microbiennes) dans la genèse de la prédisposition locale; ils ont cherché à établir le substratum matériel de cette tare et notre thèse sera en grande partie l'exposé de leurs travaux. Pendant ce temps, l'Ecole de Montpellier, qui avait de tout temps soutenu l'existence des prédispositions, n'oubliant pas, comme le disait

Cl. Bernard, que l'être vivant forme un organisme et une individualité, étudiait la prédisposition locale au point de vue clinique. Nos maîtres M. le professeur Mairét et M. le professeur Vires (3) opposaient la meionexie, la moindre résistance organique à la meiopraxie ou aptitude fonctionnelle restreinte de Potain (4). Tout dernièrement, avec notre maître et ami M. le professeur Ardin-Delteil (5), M. Mairét établissait les manifestations extérieures de la prédisposition nerveuse, faisant pour le système nerveux un travail analogue à celui que Huchard (6) avait fait pour le système circulatoire, Gilbert et Lereboullet (7) pour le foie, Castaigne et Rathery (8) pour le rein.

Nous pouvons aujourd'hui définir la prédisposition locale, un état particulier d'une partie de l'organisme qui, transmis héréditairement ou acquis, la rend particulièrement vulnérable à l'action des causes pathogènes.

Dans notre travail nous étudierons :

- 1^o Les origines de la prédisposition locale ;
 - 2^o Son substratum matériel ;
 - 3^o Son évolution et ses manifestations extérieures.
-

LES ORIGINES DE LA PRÉDISPOSITION LOCALE

La prédisposition locale peut avoir de multiples origines. L'hérédité, les poisons maternels franchissant la barrière placentaire, les traumatismes, le surmenage, les maladies peuvent la créer de toute pièce. Pour étudier chacun de ces facteurs, le plus simple est de les diviser chronologiquement; les uns en effet sont postérieurs, d'autres antérieurs à la naissance. S'ils agissent avant elle, leur action peut être postérieure à la fécondation ou en être contemporaine et c'est dans ce dernier cas seulement que nous pouvons parler de prédisposition locale héréditaire puisque, comme le dit *Lordat* (9) : « L'hérédité est l'acte par lequel le produit de la génération reçoit à l'instant de sa formation quelques qualités variables dont ses parents sont eux-mêmes pourvus par une disposition innée ou par accident. »

Nous aurons donc à décrire successivement :

- 1° La prédisposition locale héréditaire.
 - 2° La prédisposition locale par transmission utérine.
 - 3° La prédisposition locale acquise.
-

I. — Predisposition locale héréditaire

La création d'une prédisposition locale par hérédité vraie, c'est-à-dire la transmission d'une infirmité d'organe par les cellules germinales mâle ou femelle n'est pas douteuse. De nombreux faits cliniques en prouvent l'existence et la constatation chez un descendant d'une lésion organique n'existant que chez le père n'est explicable que par ce mécanisme.

Mais on conçoit combien la question reste obscure; les phénomènes intimes de la fécondation, surtout en ce qui concerne les animaux supérieurs, sont mal connus, et les hommes d'aujourd'hui peuvent encore répéter la fameuse phrase de Montaigne¹ s'étonnant qu'une goutte de semence ait suffi à lui transmettre les qualités et les tares de son père. D'autre part l'expérimentation elle-même rencontre dans l'étude de ce mode d'acquisition des prédispositions locales de très grandes difficultés. Si elle porte sur des organes dont les lésions même partielles retentissent de façon trop grave sur l'état général, la mort ou tout au moins l'impossibilité de la reproduction entraveront les résultats; si, au contraire, elle s'adresse à un organe de

¹ De la ressemblance des enfants aux pères. Essais, chap. XXXVII.

moindre importance, grâce à des suppléances nombreuses toujours possibles, la lésion ne retentira pas sur la nutrition générale d'une façon assez intense pour avoir une répercussion sur les cellules germinales. C'est ce qui explique que les auteurs qui ont essayé d'obtenir des altérations héréditaires de la rate ou des capsules surrénales ne sont pas arrivés à des résultats positifs.

Il faut encore éviter les causes d'erreur que la transmission utérine ne manquerait pas d'introduire et force nous est ou bien de n'étudier le problème que chez les ovipares ou encore de limiter ce genre d'expériences chez les vivipares à la seule influence du mâle. Mais dans ces conditions les résultats sont peu constants et rarement même positifs, soit que l'influence de l'ovule sain annihile celle du spermatozoïde malade, soit que cette correction provienne de l'évolution naturelle qui souvent redresse les tendances pathologiques d'un organisme, car comme dit Charrin (10) : « La nature humaine tente tout le possible pour redresser ses torts ; par instinct, par souvenir ancestral, la cellule revient au type normal, déploie une énergie excessive pour reprendre le droit chemin ; il faut revenir à la charge pour la maintenir hors de l'évolution physiologique. D'ailleurs si la descendance des tuberculeux, des syphilitiques, des alcooliques étaient régulièrement tarée, il y a beau temps que l'espèce humaine aurait disparu ». (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1899, p. 85.)

L'expérimentation apporte donc des preuves moins nombreuses qu'on ne le penserait tout d'abord, mais en l'occurrence un seul résultat positif est plus concluant que mille autres négatifs. D'ailleurs l'existence réelle de la prédisposition locale héréditaire est amplement prouvée.

Ce n'est en effet qu'une application particulière de l'hérédité du caractère acquis qui est absolument indispensable pour expliquer l'évolution et sans laquelle, comme le disait bouffonnement *Harlog* l'homme ne serait encore qu'un protozoaire¹. Citer les faits cliniques qui prouvent la réalité de ce mode de transmission du locus minoris resistentiæ ce serait rapporter à nouveau les cas classiques de la persistance à travers plusieurs générations de ces signes particuliers qui valurent leur nom aux Cicéron et aux Lentulus ou bien réécrire l'histoire de ces familles où tous les membres sont voués à l'hémorragie cérébrale et dont *Raymond* (11) vient dernièrement de rapporter un exemple typique.

Mais si la réalité de l'existence de la prédisposition locale héréditaire ne peut être mise en doute, il n'en reste pas moins évident que le mécanisme de sa transmission est des plus obscurs. Il est certain d'ailleurs que ce mécanisme n'est pas toujours analogue à lui-même. En effet la prédisposition locale héréditaire peut, comme nous le verrons par la suite, être de nature et d'intensité très variable. Ces variations ne sont-elles pas sous la dépendance d'un mode de transmission différent? C'est un problème que dans l'état actuel de nos connaissances, il nous est impossible de résoudre. Quoiqu'il en soit, nous

¹ On peut aussi invoquer comme preuve la transmission de qualités plus générales mais qui par leur nature même doivent se transmettre des parents aux enfants par un mécanisme analogue : l'immunité, par exemple, que Charrin et Gley ont retrouvée chez les produits de couple dont le mâle seul était immunisé. (Charrin et Gley. Influence de la cellule mâle sur la transmission héréditaire de l'immunité. Arch. de Physiologie, 1895, p. 154.)

pouvons actuellement admettre que l'origine héréditaire d'un locus minoris resistentiæ peut s'expliquer de deux façons : tantôt un germe pathogène contenu dans une des cellules germinales va se cantonner dans un des points du nouvel organisme pour y évoluer à une époque plus ou moins avancée de l'existence, tantôt le spermatozoïde ou l'ovule ayant subi une influence dystrophique quelconque donneront naissance à un organisme mal constitué. De ces deux modes d'hérédité, ni l'un ni l'autre ne sont définitivement prouvés, le premier s'appuie sur des expériences incomplètes et des faits impossibles à suivre dans leurs modifications successives, l'autre est une pure hypothèse. Nous allons les examiner successivement.

L'on sait que dans quelques cas le germe d'une maladie infectieuse a été trouvé dans l'ovule ou le spermatozoïde. *Pasteur* (12) en 1870 avait déjà établi l'hérédité ovulaire de la pébrine du ver à soie. En 1906, *Levaditi* (13) vient de constater la présence du spirochète pâle dans l'ovule provenant d'une femme syphilitique. Si enfin le bacille tuberculeux n'a jamais été trouvé dans le spermatozoïde ou l'ovule lui-même, du moins l'infection de ces deux éléments semble possible ; pour *Baumgarten* (14) à qui on objectait la rareté de la tuberculose de l'ovaire, l'infection de l'ovule se ferait de préférence dans le passage à travers la trompe. Quant à l'infection du spermatozoïde elle pourrait se produire aussi bien chez les sujets atteints de tuberculose généralisée que ceux chez qui présentent uniquement de la tuberculose génitale. Cette infection n'a jamais été prouvée mais du moins l'infectiosité du sperme des tuberculeux a été nettement établie, et *Vires* (15) a pu rapporter les résultats positifs obtenus avec des méthodes différentes par *Gærtner* (16), *Mafucci*

(17), *Iäckh* (18), *Landouzy* et *Marlin* (19), *Westermayer* (20).

Mais il est probablement tout à fait exceptionnel que la prédisposition locale soit en pratique le résultat de la présence d'un germe dans l'intérieur d'une des cellules germinales ; bien plus souvent elle doit être le résultat d'un trouble dystrophique les atteignant au cours de leur développement. Malheureusement, quand il s'agit de préciser la nature de ce trouble dystrophique, l'ignorance où nous sommes du mécanisme de l'hérédité normale nous oblige à recourir aux hypothèses et notre rôle devra se borner à rechercher laquelle des théories proposées comme explication des phénomènes héréditaires explique le mieux la transmission de la prédisposition locale des ascendants aux descendants.

Ces diverses théories extrêmement nombreuses peuvent être classées en deux groupes. Les unes dérivent plus ou moins directement de celle que *Darwin* (21) a émise en 1871 et expliquent l'hérédité par un phénomène spécial, la pangénèse, que nous exposerons tout à l'heure. Les autres invoquent des caractères physico chimiques spéciaux des cellules générales. *Delage* (22) en est le principal auteur¹.

Pour *Darwin* chaque élément cellulaire forme en lui, à chacun des stades de son évolution et notamment lorsqu'il

¹ L'exposé qui suit des théories de la pangénèse et de la théorie de Delage a été surtout fait d'après :

1. L'Hérédité, de Y. Delagé.

2. La Cytologie de Prenant.

est le siège d'un travail pathologique, des particules extrêmement petites et extrêmement nombreuses : ce sont les gemmules. Ces gemmules voyagent dans l'organisme, s'incorporent à des corps cellulaires jusqu'alors simple substratum inerte et leur communiquent les caractères de leur cellule d'origine devenant ainsi les facteurs de la spécificité cellulaire. Alors que les cellules du corps ne reçoivent que les gemmules qui doivent les caractériser, le spermatozoïde et l'ovule en reçoivent de toutes les cellules de l'organisme à tous leurs stades évolutifs et ainsi à leur maturité ils contiennent des éléments représentatifs non seulement de toutes les cellules normales mais encore de toutes les cellules pathologiques. Si bien qu'après la conjugaison de deux gamètes ainsi constitués, l'œuf, résultat de cette fusion, réunira tous les caractères normaux et pathologiques des deux procréateurs et il est facile de concevoir qu'un œuf pareil puisse donner naissance à un être qui héritera de toutes les tares organiques des parents.

La théorie de Darwin a été critiquée et perfectionnée, mais toutes celles qui en sont dérivées ont comme fondement la même hypothèse de très petites unités matérielles représentatives de chacun des éléments du corps. Ces particules ont changé de noms *Wiesner* les appelle des plasomes, *Spencer* des unités physiologiques, *de Vries* des pangènes, *Hertwig* des idioblastes, *Nægeli* des micelles, *Veissmann* des biophores, mais sous ces appellations différentes l'idée est toujours la même.

A la théorie de la pangénèse *Delage* a objecté son trop grand déterminisme et la rigueur avec laquelle elle pose en principe la prédétermination des caractères; il a cité un certain nombre de faits qui semblent l'infirmier complè-

tement et notamment les expériences de *Drieck*, *Morgan* et *Wilson* qui ont montré que dans les premiers stades du développement des oursins, chacun des blastomères renfermait les principes d'un organisme complet alors que, si la pangénèse était rigoureusement vraie, chacun d'eux aurait déjà eu une certaine spécificité et il conclut : qu'il n'y a point dans le plasma germinatif de particules distinctes représentant les parties du corps ou les caractères et propriétés de l'organisme. Pour lui la composition physico-chimique de l'œuf est le facteur essentiel des caractères héréditaires. Ces caractères ne se trouvent ainsi dans le germe qu'à l'état virtuel et ils ne se révéleront que si les conditions dans lesquelles l'œuf d'abord, l'organisme ensuite se trouveront, sont favorables à leur développement et il conclut : « L'individu développé est le produit de nombreux facteurs tous également indispensables et importants. La constitution du plasma germinatif n'est qu'un de ces facteurs. Les autres sont les tropismes et tactismes, l'excitation fonctionnelle, l'action des ingesta et egesta de la nutrition et les conditions ambiantes de tout ordre. » (Delage, l'Hérédité, p. 766.)

Telles sont dans leurs grandes lignes les deux théories types qui tentent l'explication des phénomènes de l'hérédité, toutes deux sont purement et uniquement hypothétiques et on ne peut exiger d'elle qu'une chose : c'est qu'elles expliquent complètement et aussi simplement que possible les faits connus. Cette explication la donnent-elles de façon satisfaisante en ce qui concerne la prédisposition locale ? C'est le point que nous allons maintenant examiner.

Tout d'abord il est évident que la théorie de *Darwin* explique de façon très claire qu'une lésion localisée d'un des organes de l'ascendant se retrouve avec les mêmes

caractères et la même localisation chez le descendant ; mais l'explication devient plus difficile et même impossible quand on veut parler des cas d'hérédité dissemblable. Par la pangénèse en effet nous ne pouvons concevoir comment un père à système hépatique lésé donne naissance à des enfants chez lesquels le lieu de moindre résistance siège par exemple au niveau du rein. Avec la théorie de *Delage*, au contraire, les deux genres d'hérédité : homologue et dissemblable, s'expliquent très bien et l'on comprend avec elle plus aisément qu'une tare, qui chez les parents porte sur tel organe, détermine dans les cellules germinales un trouble qui dans le cours du développement de l'enfant se traduira par la moindre résistance d'un autre organe dont l'homologue était chez les ascendants complètement sain. Mais en revanche nous serons extrêmement gênés pour expliquer qu'une lésion sans retentissement sur la nutrition du sujet se retrouve dans les générations qui en sont issues puisque ce n'est, semble-t-il, que par l'intermédiaire d'un trouble de la nutrition que peut se produire la rupture de l'équilibre physico-chimique de la cellule germinale.

Ainsi donc ces deux théories, aussi bien celle de *Darwin* que celle de *Delage*, ne sont point à l'abri de toute critique, du moins en ce qui concerne la transmission héréditaire de la prédisposition locale. Quelle est celle des deux qui contient la plus grande part de vérité ? C'est ce que, dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons encore établir.

Nous devons cependant citer à l'appui de la théorie de *Delage* une série d'expériences tentées par *Delamarre* (23). Cet auteur a essayé d'agir sur l'ovule en injectant des produits toxiques à des femelles d'ovipare : il a employé

des cytotoxines¹ c'est-à-dire des toxines spécifiques, pour certains types de cellules, si comme le veut la théorie de la pangénèse, le germe contient déjà des gemmules représentant chacune des cellules de l'organisme, il était naturel de penser que les seuls qui seraient atteints, étaient ceux-là qui étaient issus des cellules de l'organe pour lequel la cytotoxine employée était spécifique, si bien que si l'on avait par exemple expérimenté avec de l'hépatotoxine, les poussins éclos auraient dû présenter des lésions du foie. Il n'en a rien été et *Delamarre*² n'a constaté sur eux que des lésions dystrophiques banales³.

¹ Le rôle des cytotoxines étant surtout important en ce qui concerne la transmission utérine, nous les avons étudiées dans le chapitre suivant (page 26).

² Voici le détail des expériences de Delamarre tiré de sa thèse, p. 32. « Nous avons injecté des extraits de foie et de rein à des poules, les œufs de ces poules ont été incubés en même temps que des témoins dans la couveuse de d'Arsonval. Sur 27 œufs pondus par une poule ayant reçu à trois reprises des injections d'extrait hépatique, 6 seulement ont produit des embryons vivants exempts de toute anomalie. Les 21 autres ont donné des embryons morts. Parmi ces derniers, 6 sont macérés, 5 présentent des hémorragies cutanées ou amniotiques, 1 est hydropique, 7 sont nains, 2 présentent des arrêts de développement. Une fois c'est un arrêt de développement de la bouche, une autre fois c'est un arrêt de développement des bourgeons frontaux. Dans ce dernier cas l'œil droit est représenté par un simple point et l'œil gauche par une large tache rouge.

³ Cette objection à la théorie de Darwin n'est pas aussi concluante qu'elle le paraît au premier abord, l'obtention de cytotoxines d'une spécificité absolue étant extrêmement difficile.

II. — La Prédisposition locale par transmission utérine

Nous venons de voir comment un trouble dans la constitution des cellules germinales pouvait expliquer dans certains cas l'existence de la prédisposition locale. Chez les ovipares, c'est là la seule explication possible des phénomènes héréditaires. Mais chez les vivipares, la fécondation ne soustrait pas le produit de la conception à l'influence du procréateur femelle. Pendant toute la durée de la gestation, ces deux organismes vont rester en relation constante et les échanges incessants qui se produiront entre eux les rendront solidaires l'un de l'autre et soumis aux mêmes vicissitudes nutritives et pathologiques.

Pendant la vie intra-utérine, l'enfant pourra donc devenir la victime et l'héritier des tares maternelles. Le mécanisme de cette transmission au fœtus des lésions de sa mère était pour les anciens auteurs un problème à peu près insoluble; tout d'abord, ils ignoraient les véritables origines de ces lésions et, de plus, ils admettaient la parfaite indépendance de la circulation fœtale et maternelle. Ce n'est que lentement, au fur et à mesure des découvertes de la pathologie microbienne, que ce mécanisme a pu être éclairci, et si encore aujourd'hui il n'est pas entièrement élucidé, du moins a-t-on observé des faits intéres-

sants et émis des hypothèses qui malheureusement sont souvent plus séduisantes que vérifiées. Dans l'exposition de ces faits et de ces hypothèses, nous suivrons en quelque sorte l'ordre chronologique, en établissant tout d'abord la perméabilité placentaire et en montrant ensuite l'origine et le mode d'action des facteurs qui vont créer le *locus minoris resistentiæ*.

LA PERMÉABILITÉ PLACENTAIRE. — Les anciens considéraient le placenta comme un filtre parfait; aujourd'hui on sait combien cette perfection laisse à désirer. Ce changement d'opinion a suivi l'évolution des découvertes microbiennes. On a d'abord établi que le placenta était perméable aux microorganismes, puis qu'il laissait aussi passer les produits solubles. *Braucll* et *Davaine* avaient d'abord émis cette opinion élevée presque au rang d'une loi que « les embryons des animaux morts de charbon ne donnent à l'examen anatomique aucun signe de cette maladie. L'inoculation de leur sang donne toujours des résultats négatifs. Le charbon ne passe donc pas de la mère au fœtus. »

Plus tard, des recherches entreprises sur la transmission de la même maladie charbonneuse par *Strauss* et *Chamberland* (24) ruinaient, du moins dans son trop grand rigorisme, la loi de *Braucll* et *Davaine*, et les auteurs concluaient que le placenta ne constituait pas, comme on l'avait cru jusqu'alors, une barrière infranchissable, qu'il n'était pas un filtre parfait. Puis les recherches analogues continuèrent à donner des résultats semblables. *Neuhause* (25), de Berlin, *Chanlemesse* et *Widal* (26) montrèrent que le bacille typhique injecté à des femelles pleines passait à l'état de pureté dans les eaux de l'amnios

et les organes du fœtus. *Netter*¹ (27) faisait les mêmes constatations pour le pneumocoque. Le *spirochaetes pallida* était signalé dans le foie et dans les divers organes du fœtus [*Fouquet* (28)] Plus rarement on le découvrait dans le placenta [*Brindeau* et *Nattan Larrier* (29)], [*Walich* et *Levaditi* (13)]. Pour la tuberculose, *Schmorlet* et *Geipel* (30) ont mis en évidence la présence du bacille de Koch dans les vaisseaux placentaires fœtaux. Enfin on a pu constater la transmission transplacentaire de certaines maladies infectieuses dont l'agent pathogène est encore inconnu, les oreillons et la variole par exemple [*Margoullief* (31)].

Cette série imposante de constatations du même ordre montre bien que, du moins pour ce qui est du passage des micro-organismes, la filtration placentaire n'est pas toujours parfaite. Divers auteurs ont essayé de pénétrer plus avant et d'expliquer la rupture de ce rempart. *Malvoz* (32), notamment, a montré que cette perméabilité était bien en réalité un phénomène pathologique et il a appuyé

¹ Dernièrement *Ménétrier* et *Touraine* (80) ont rapporté un cas de pneumonie fœtale. Une femme, au lendemain de la défervescence d'une pneumonie grave, expulse un fœtus mort-né de six mois et demi. Dans le lobe moyen du poumon droit de ce fœtus se trouvait un noyau d'hépatisation rouge. Le pneumocoque a été retrouvé dans le sang, le poumon, le foie du fœtus. Les auteurs insistent sur « la localisation exclusive au poumon chez ce fœtus du processus infectieux, fait qu'ils n'ont retrouvé que dans deux observations antérieures, et ils se demandent si, pour expliquer cette spécialisation, on ne pourrait admettre l'existence de pneumotoxines qui, élaborées au cours de la pneumonie dans l'organisme de la mère, iraient, chez le fœtus, déterminer dans l'organe similaire, dans le poumon, des troubles cellulaires ou des modifications circulatoires créant un lieu d'appel pour la fixation des germes en circulation. »

son dire sur diverses preuves dont la plus intéressante est celle-ci : chez la lapine on constate que le bacille charbonneux ne passe dans l'organisme du fœtus que dans un très petit nombre de cas et toujours en très petite quantité. Tandis qu'au contraire, ce passage se fait constamment quand l'animal d'expérience est le cobaye. Or, si l'on examine comparativement les organes placentaires des animaux des espèces précédentes soumises aux inoculations, on voit que chez la lapine les altérations en sont rares alors que chez les cobayes on rencontre un grand nombre de foyers hémorragiques. *Charrin* et *Duclert* (33) ont montré de façon encore plus évidente la nécessité de cette lésion placentaire. Ayant injecté à deux séries de cobayes pleines du bacille pyocyanique, ils n'ont retrouvé les micro-organismes dans les organes des fœtus que chez ceux provenant de la série qui avait au préalable été soumise à des injections de toxines microbiennes (tuberculine, malléine), ou encore de produits toxiques tels que l'alcool ou le sublimé.

L'action des produits solubles est donc de tout à fait première importance, même lorsqu'il s'agit de l'hérédité de graine, et à plus forte raison lorsqu'il s'agit de transmission, de prédisposition locale, qu'à eux seuls ils sont capables de créer. Ce passage de toxines trouve d'ailleurs un nouvel appui dans l'observation clinique, et *Charrin* (34) a établi que chez des enfants nés de mères bacillaires, dothiéntériques ou atteintes de toute autre maladie pendant leur grossesse, se développent plus mal que ceux des mères saines, alors que cependant la recherche des micro-organismes, faite chez eux avec le plus grand soin, donne des résultats négatifs. Une autre preuve de la perméabilité placentaire aux toxines est aussi donnée par les résultats positifs donnés par la séro-réaction de Widal,

obtenue avec le sérum d'enfants issus de mère typhique et n'ayant pas eu eux mêmes de dothiéntérie [*Lagriffoul* et *Pagès* (35)].

Il semble donc établi que bien des produits solubles et bien des micro-organismes peuvent franchir la barrière placentaire ; mais il ne faudrait pas croire que vis-à-vis de tous les produits protéiques, le placenta soit un filtre purement passif. *Wertheimer* a même fait remarquer que les peptones, les bacilles et quelques agglutinines ne passaient jamais au travers. Dans le cas particulier qui nous occupe, la transmission utérine de la prédisposition locale, nous avons affaire à des produits (cytolysines et toxines microbiennes, dont le passage transplacentaire a été prouvé par les exemples que nous avons déjà apportés et leur présence dans le liquide amniotique, établi, du moins pour les premières, par *Castaigne* et *Rathery* (36)¹.

Dans la transmission utérine de la prédisposition locale le grand rôle est en effet joué par les produits solubles, et ces agents peuvent avoir deux sources. Tantôt ils sont élaborés par l'organisme malade et présentent alors souvent une action nuisible spécifique sur tel ou tel genre de cellules, ce sont les cytolysines ; tantôt ils proviennent de sécrétion microbienne ou même de l'extérieur et n'ont alors aucune spécificité toxique. Nous allons étudier suc-

¹ Voici la méthode employée par ces auteurs : Ils se sont assurés d'abord que le liquide amniotique provenant d'une lapine normale et ramené au point cryoscopique de -0.78 , n'altère en rien des fragments de reins normaux de cobayes qui y ont séjourné pendant une demi-heure. Puis ils ont fait une expérience en tout point semblable, en employant cette fois le liquide amniotique d'une lapine dont le sérum sanguin a été rendu néphrotoxique ; ils obtiennent ainsi des lésions très nettes.

cessivement l'origine de ces deux genres de poisons et leur mode d'action dans la transmission utérine des tares organiques.

ROLE DES CYSTOLYSINES MATERNELLES DANS LA TRANSMISSION DE LA PRÉDISPOSITION LOCALE

Quand, dans le système circulatoire d'un animal quelconque, on introduit des éléments étrangers, l'organisme de cet animal réagit contre cette invasion en sécrétant des produits spéciaux qui ont la propriété de détruire les intrus. Le pouvoir bactéricide des humeurs, qui n'est qu'un cas particulier de cette loi biologique générale, en est sans doute le mieux connu. Mais il est une infinité d'autres circonstances dans lesquelles ce pouvoir de défense se manifeste. Notamment, lorsque des cellules ou des déchets cellulaires sont lancés dans la circulation, on voit l'organisme envahi répondre par la sécrétion de cytolyssines. Ces cytolyssines sont d'autant plus actives que les cellules envahissantes diffèrent de celles de l'organisme envahi. C'est ainsi que le sérum d'un chien à qui on a injecté de l'extrait de foie de lapin devient fortement hépatotoxique pour le lapin. Néanmoins, des produits analogues se développent aussi quand les cellules injectées proviennent d'un animal de même espèce ou, ce qui est plus intéressant encore, du sujet en expérience lui-même.

D'autre part, quand un organe est malade, des sucs, des débris et jusqu'à des cellules entières de son parenchyme passent dans la circulation. « L'existence de ces embolies cellulaires a été établie de façon indubitable par *Charrin et Levaditi* (37) ; ils ont ainsi pu déceler dans les

capillaires du poumon des cellules du foie et du myocarde, tant chez une typhique atteinte de dégénérescence aiguë de ces viscères que chez un cobaye intoxiqué par la trypsine ; Maximoff et avec lui divers auteurs ont du reste enregistré des résultats analogues. » [*Charrin, Delamarre et Moussu* (38)]. Comme corollaire de ce passage des éléments anatomiques dans la circulation générale, nous aurons le développement des cytotoxines spécifiques pour chacun d'eux. C'est probablement par ce mécanisme que l'on peut expliquer l'existence de néphrotoxines dans le sang circulant de malades atteints de néphrite urémigène démontrée par *Castaigne et Rathery* 8) grâce à la méthode que nous avons résumée plus haut (page 25). Ce genre d'observation a d'ailleurs été bien des fois répété et nous pouvons citer, dans le même ordre d'idées, les expériences de *Lindenmann* (39) qui a obtenu un sérum néphrotoxique pour le chien en produisant chez un animal de cette espèce une néphrite par injection de chromate de potasse ; celles de *Biéry* (40), qui a montré que le sérum de chiens auxquels on a lié une artère rénale devient au bout d'un certain temps néphrotoxique pour les chiens neufs ; et celle de *Neledieff* (41), qui a observé que le sérum sanguin de lapins auxquels on avait lié un des uretères est bientôt néphrotoxique pour les lapins neufs. Un autre mode d'expérimentation encore plus concluant a été employé par *De Renzi et Bæri* (42) ; ces auteurs ont fait la ligature du pédicule rénal à 15 chiens et l'ont ensuite enfermé dans l'épiploon. Le rein fut résorbé en deux mois environ au milieu de phénomènes néphrotoxiques très nets. Cette résorption ne se produisit pas dans deux cas et l'on ne constata pas alors la formation de néphrotoxines. Il en fut de même quand on pratiqua simplement la néphrotomie. Chez l'homme il semble naturel d'attribuer la production

des néphrites bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein à l'action de ces autocyto lysines jointes à celle du surmenage auquel, dans de pareilles circonstances, l'organe indemne se trouve soumis [*Hédouin Constant* (43)].

L'existence de ces cytolysines étant prouvée et la perméabilité du placenta à leur égard étant donnée, il était naturel de rechercher si ces produits solubles ne jouaient pas un rôle dans la création du locus minoris resistentiæ en engendrant chez le fœtus des altérations localisées au viscère correspondant à la variété des cytotoxines formées. *Charrin* et ses élèves ont entrepris des recherches dans ce but. Ces recherches peuvent se diviser en deux groupes : dans un premier ils ont provoqué la formation de cytolysine en injectant des extraits d'organe, dans le second en déterminant directement des lésions organiques chez la mère.

Dans les recherches du premier groupe, « à une série de femelles pleines (chèvres, chiennes, lapines) par voie sous-cutanée ou rarement intraveineuse ils ont à plusieurs reprises administré des extraits de foie ou de rein frais empruntés à des animaux habituellement d'espèces semblables. Or, assez fréquemment, quand, huit jours au moins après la dernière de ces injections, les femelles ont mis bas, ils ont constaté que les détériorations portaient avant tout suivant qu'on avait utilisé des éléments hépatiques ou rénaux sur la glande biliaire ou urinaire des nouveau-nés. Ils ont même, non sans quelque succès, déterminé des dyscrasies hématiques fœtales, en faisant pénétrer du sang défibriné sous la peau des génératrices¹ ».

¹ Charrin, Delamarre et Moussu. — *Académie des Sciences*, 21 juillet 1902.

Dans les recherches du second groupe que l'on trouve exposées longuement dans la thèse de *Delamarre*, cet auteur a broyé dans les mors d'une pince hémostatique un segment hépatique de 2 à 4 cent. carrés isolé entre deux pinces de Kocher après laparotomie pratiquée chez des cobayes pleines. L'hémorragie est arrêtée par compression et thermo-cautérisation. Quand il s'adresse au rein, l'un des deux organes est broyé en totalité après ligature du pédicule. Ces délabrements viscéraux ont entraîné presque constamment des organes homologues des fœtus¹.

Enfin on peut apporter comme ayant toute la valeur d'une expérience de laboratoire les constatations cliniques faites par Castaigne et Rathery (36). Ces auteurs ont en effet constaté chez les enfants issus de mère atteinte de néphrite et dont le liquide amniotique contenait des néphrotoxines, des reins moins résistants aux infections

Voici un type de ces dernières expériences rapportées dans la thèse de *Delamarre*, pag. 37: Une cobaye pleine reçoit sous la peau environ un demi-centimètre cube de sang d'anguille dilué dans un égal volume d'eau salée physiologique.

Le lendemain elle met bas un petit mort dont le sang est macroscopiquement très laqué. Elle meurt paraplégique (26 heures après l'injection). Son utérus contient deux fœtus qui présentent des hémorragies péritonéales sous-cutanées et dont le sang est laqué comme celui de leur frère.

¹ Voici le détail des résultats obtenus. Sur 12 femelles dont le foie a été traité suivant la technique indiquée ci-dessus, il y eut 12 avortements. 4 furent si rapides que les lésions n'eurent pas le temps matériel de s'établir. Sur les 8 cas restants, 4 fois il y eut des lésions indiscutables et parfois considérables.

Pour le rein, 10 expériences furent faites. 3 morts immédiatement post-opératoires réduisent à 7 le nombre de cas qui peuvent rentrer en ligne de compte. 3 fois on trouva des lésions rénales nettes.

et aux intoxications Dans certains cas même, les altérations rénales étaient à ce point prononcées qu'elles n'étaient pas compatibles avec la vie.

Toutes ces preuves sont assez concluantes et nous pouvons maintenant nous expliquer le mécanisme pathogénique de la transmission utérine des tares organiques de la mère. Puisque toute maladie d'un organe entraîne la production d'embolies cellulaires qui a comme corollaire obligé l'apparition dans le sérum de substances toxiques pour le parenchyme dont ces cellules sont issues ; puisque ces substances toxiques passent aisément de la mère au fœtus, il est facile de concevoir que, lorsque une femme atteinte d'une tare organique quelconque deviendra enceinte, le fœtus sera, pendant toute la durée de son développement, irrigué et baigné par des humeurs toxiques pour l'organe homologue de celui qui est malade chez sa mère. « Mais il y a des degrés dans la toxicité : aussi dans certains cas les altérations seront-elles si marquées que la mort surviendra dans les premiers jours ou même les premières heures, tandis que, dans d'autres, les altérations sont superficielles et compatibles avec la vie ; mais l'organe lésé n'en reste pas moins un point faible, prêt à présenter des réactions lésionnelles à l'occasion des moindres poussées toxiques ou infectieuses. » ¹

On voit combien cette théorie des cytolysines dans la création de la prédisposition locale est séduisante et combien les faits cliniques et expérimentaux apportés à son

¹ Castaigne et Rathery. — Rôle de l'hérédité en pathologie rénale. Semaine médicale, p. 361, 1903.

appui semblent à l'abri de toute critique. — Cependant on ne les a pas ménagés et bien des auteurs n'admettent ce mode d'influence maternelle qu'avec les plus extrêmes réserves. — Les objections faites se ramènent à deux grands groupes d'arguments : Certains auteurs ont tout d'abord attaqué son fondement même en refusant toute spécificité aux cytolysines, d'autres critiquent surtout le mode de transmission et font observer que pour aller de la mère jusqu'aux organes de son rejeton les poisons doivent traverser non seulement le filtre placentaire mais encore la glande hépatique du fœtus, qui, de par sa fonction anti-toxique, semble placée sur le parcours du torrent circulatoire pour annihiler l'action des poisons d'origine maternelle.

De ces deux ordres d'objections, les premières reposent sur des arguments nombreux. Tout d'abord on a fait observer qu'il est exceptionnel que, dans les expériences faites, les lésions se localisent exclusivement au niveau de l'organe pour lequel elles sont censées spécifiques. *Albarran* et *Bernard* (44), ayant obtenu avec des néphrotoxines des lésions du foie plus importantes que celles déterminées sur le rein, ont dénié toute spécificité aux cytotoxines. Nous ferons observer que contre des résultats positifs aujourd'hui innombrables, quelques échecs ne sauraient prévaloir et si, en effet, il est rare qu'au cours des expériences faites les lésions soient localisées exclusivement à l'organe visé, il faut en accuser plutôt l'insuffisance des méthodes et il suffit, pour être en droit d'admettre la réalité de l'hypothèse de Charrin, que les lésions soient dans la majorité des cas, prédominantes au niveau du foie s'il s'agit d'hépatotoxines, au niveau des reins si l'on expérimente avec des néphrotoxines. L'imperfection des produits obtenus a en effet frappé depuis longtemps les

auteurs qui se sont occupés de la question et ils se sont efforcés d'obtenir des cytotoxines plus hautement spécifiques en opérant avec les nucléo protéides. [*Biéry*¹ (45), *Armand Delille* et *Leenhardt* (46)].

On a aussi objecté l'ignorance dans laquelle nous étions de la nature exacte des cytotoxines, objection évidemment peu sérieuse puisque la même ignorance est notre fait en ce qui touche les toxines microbiennes, dont personne cependant ne songe à nier les effets. Du même ordre est aussi la critique des auteurs qui ont fait argument de l'impossibilité d'obtenir des pancréatolysines et des capsulolysines, pour conclure à l'inexistence de toutes les cytotoxines. Comme le dit avec raison Charrin : « Ces produits se développent dans l'économie impressionnée par les cellules ou les sucs qu'on injecte comme naissent, au sein des tissus modifiés par les microbes ou leurs sécrétions, des substances anti-toxiques. Or il est des germes pathogènes qui ne provoquent en aucune façon la formation de ces substances défensives vaccinales ; cependant, personne, j'imagine, ne se targue de ces cas négatifs, pour nier la réalité de ces principes immunisants. »

Restent enfin les critiques qui s'adressent de plus près à

¹ Voici la façon de procéder de Biéry. Il fait macérer pendant 24 heures des reins de chiens hachés, dans une solution faible de carbonate de soude en présence de chloroforme et de toluène. On filtre, on précipite par l'acide acétique, on laisse reposer, on décante, on lave à l'eau, on reprécipite, on redissout, on reprécipite enfin les nucléo-albumines, qui, en suspension dans une solution physiologique de chlorure de sodium, sont injectées dans le péritoine d'un lapin de forte taille. Le sang de ce lapin devient néphrotoxique. Les globules étant plus toxiques que le sérum et ce dernier l'étant d'autant plus qu'il est resté plus longtemps en contact avec les globules.

l'objet de cette étude et qui contestent le passage possible des produits solubles de la circulation maternelle dans la circulation fœtale, la glande hépatique devant arrêter ceux que le placenta a laissé passer. Certes nous ne voulons pas nier l'importance du rôle antitoxique du foie et nous pensons que si les lésions sont plus fréquentes chez lui, c'est bien parce qu'il subit le premier le choc des poisons maternels et qu'il peut être souvent frappé en dehors de l'entrée en scène de toute hépatotoxine. Mais justement ces attaques répétées finissent par triompher de sa résistance et non seulement les produits solubles franchissent la barrière comme le démontre les expériences positives que nous avons rapportées plus haut, mais encore ils peuvent être suivis dans cette voie par les micro-organismes ainsi que le prouvent entre autres les résultats positifs que Fouquet (28) a constatés pour le *spirochaetes pallida* qu'il a retrouvé jusque dans l'intimité des tissus de divers organes d'un nouveau-né issu d'une mère syphilitique.

Nous pensons donc que le rôle des cytolysines dans la transmission du *locus minoris resistentiæ* est suffisamment prouvé; en pratique, la démonstration de leur action n'a été faite que pour le foie, le rein et le sang, mais il est probable que les échecs expérimentaux subis par les auteurs qui ont cherché à étudier ce mode d'hérédité pour les autres organes sont dus à l'insuffisance des méthodes et que le jour où on pourra obtenir des cytolysines plus hautement spécifiques, les résultats deviendront plus probants et plus souvent positifs.

ROLE DES TOXINES MICROBIENNES ET DES POISONS EXOGÈNES
DANS LA TRANSMISSION DE LA PRÉDISPOSITION LOCALE

Mais l'étude du rôle de la transmission utérine dans la genèse de la prédisposition locale n'est pas terminée avec celle de l'influence des cytolysines. En outre des produits toxiques sécrétés par les cellules maternelles et spécifiques pour les éléments constitutifs d'un tissu particulier, l'organisme maternel envoie à l'organisme fœtal bien d'autres agents nuisibles. Ce sont d'abord les toxines sécrétées par les divers microbes agents producteurs des maladies qui l'affectent, les poisons anormaux fruits d'une viciation des phénomènes nutritifs ou lancés dans le torrent circulatoire du fait d'une mauvaise alimentation ou d'une intoxication exogène. Tous ces éléments peuvent traverser le placenta, nous l'avons déjà établi; nous allons montrer maintenant par des faits cliniques et expérimentaux qu'ils sont capables de porter atteinte à l'intégrité des tissus fœtaux. Enfin, pour justifier le rôle que nous leur faisons jouer dans la genèse de la prédisposition locale, nous montrerons que, dans certaines conditions et quoique de par leur nature ils ne jouissent d'aucune spécificité, ils sont susceptibles de borner leur action à un seul point de l'organisme.

Les observations cliniques que nous pourrions citer pour montrer l'influence de ces divers produits solubles sur le développement des rejetons sont extrêmement nombreuses. Nous nous contenterons d'en rapporter quelques-unes faites par *Charrin* et ses élèves et qui se

recommandent à notre attention par la précision des détails qu'elles apportent. *Charrin* et *Guillemonat* (47) ont étudié comparativement des nouveau-nés issus de génératrices atteintes d'affections variées avec des enfants du même âge et provenant de mères saines; les uns et les autres vivaient dans les mêmes lieux, se nourrissaient du même lait, respiraient le même air et, par conséquent, étaient en tout point comparables. Ils ont établi ainsi que les organismes issus de parents tarés absorbaient peu de combustible, l'utilisaient mal et aboutissaient à l'hypothermie; que, d'autre part, leurs urines, plus riches en matériaux nuisibles, prouvaient qu'ils étaient en proie à l'auto-intoxication et qu'enfin leurs viscères plus ou moins détériorés présentaient fréquemment des troubles fonctionnels et étaient une proie facile pour l'infection.

Se plaçant à un point de vue plus anatomique, *Nattan-Larrier* (48) eut l'occasion d'examiner les viscères de deux nouveau-nés, dans le sang desquels il lui fut impossible de découvrir aucun micro-organisme, quoiqu'ils soient issus de mères infectées l'une par le bacille d'Eberth, l'autre par le bacille de Koch. Dans les deux cas, il trouva une réaction très nette du côté du foie et de la rate.

Au point de vue expérimental *Nattan-Larrier* (48) dans le même travail rapporte diverses expériences concluantes. Il intoxiqua des femelles avec des vapeurs d'alcool, du phosphore, des cultures de bacilles de Loëfler, de Koch, d'Eberth, de Pneumocoque, et il démontra ainsi que, sous l'influence des infections et intoxications maternelles, alors même qu'aucun microbe n'aurait passé de la mère au fœtus, les organes de celui-ci peuvent entrer en réaction. Ce fait prouve bien et que les toxines microbiennes passent de la mère au fœtus et qu'elles peuvent être nuisibles pour lui.

Mais ce n'est pas tout, démontrer le passage des toxines de l'organisme de la génératrice à celui du rejeton et leur effet nocif sur ce dernier ne suffit pas pour nous autoriser à leur faire jouer un rôle dans la genèse de la prédisposition locale. Il nous faut maintenant montrer que ces produits pourront limiter leur action nocive à l'un ou l'autre des points du jeune organisme. La disposition spéciale de la circulation fœtale sera une des premières raisons de cette localisation des processus réactionnels. Le foie, organe le premier touché, sera toujours celui qui réagira le plus nettement et dans bien des cas ce sera le seul atteint. Mais il est à remarquer cependant que souvent il peut arriver à réparer complètement ses lésions, alors que cette réparation n'a pas lieu pour d'autres organes. Si bien qu'au bout d'un certain temps le foie sera sain alors que la rate ou le rein seront des lieux de moindre résistance. C'est ainsi que *Nattan-Larrier* (48) a montré que certains poisons atteignent avec prédilection les organes hématopoiétiques. Le foie qui joue ce rôle chez le fœtus est atteint à ce titre ; mais la portion hématopoiétique de la glande hépatique rentre en régression à la naissance, si bien qu'une lésion portant sur elle disparaîtra complètement alors que les organes qui continuent à jouer ce rôle après la naissance, la rate par exemple, continueront aussi leur évolution morbide.

D'autre part, quoique le fait ne soit pas établi encore de façon absolue, il semble que la nature du poison influe sur la localisation de son action, certains tissus se montrant particulièrement sensibles à tel ou tel. — L'âge du fœtus au moment de l'intervention du produit soluble, paraît aussi avoir une certaine influence, le maximum des lésions se faisant sur l'organe dont le développement

est le plus actif, ce fait, quoique encore mal établi, est très intéressant puisqu'on pourrait le rapprocher de nombreux actes analogues observés dans la vie extra-utérine et notamment des observations de *Rodel* (19), qui a montré que le staphylocoque se localisait chez les jeunes au niveau des points où l'ossification était la plus active, et qu'on pouvait ainsi obtenir la reproduction expérimentale des ostéomyélites.

III. — Predisposition locale acquise.

L'enfant peut naître parfaitement sain et conformé, mais, comme pour tout être organisé, sa vie ne sera qu'une longue lutte, et les causes pathogènes qu'il rencontrera sur sa route pourront un jour triompher de sa résistance pour si grande qu'elle soit. Les excès fatigueront ses organes, le manque ou la mauvaise qualité des aliments rendront sa nutrition insuffisante, enfin les maladies qui l'atteindront affaibliront ses moyens de défense, en un mot toutes ces blessures anciennes recevront une prédisposition aux atteintes futures. Bref, à côté de la prédisposition locale congénitale, il nous faut étudier maintenant la prédisposition locale acquise dont les facteurs peuvent, semble-t-il, se grouper sous trois chefs :

- 1° Le traumatisme ;
- 2° La fatigue et le surmenage ;
- 3° Les maladies antérieures.

1° LE TRAUMATISME

L'action prédisposante du traumatisme est si souvent et depuis si longtemps invoquée par le vulgaire dans la genèse de ses maladies que le médecin, frappé surtout des exagérations, et par un besoin de contredire bien naturel, a eu longtemps tendance à ne pas partager une

croissance si profondément ancrée dans l'esprit du peuple. Aussi chaque fois qu'un traumatisme antérieur entraînait dans les pathogénies simplistes chères aux malades, il était de bon ton et conforme à l'esprit scientifique de hausser les épaules.

Verneuil et ses élèves ont eu les premiers le mérite de mettre la question au point et de montrer que, s'il était exagéré de faire jouer aux traumatismes, grands ou petits, récents ou anciens, un rôle constant et obligatoire dans l'éclosion de toutes les maladies, du moins était-il aussi peu conforme à la vérité de leur dénier absolument toute influence.

Les observations cliniques publiées pour mettre en lumière le rôle du traumatisme dans la genèse de la prédisposition locale sont innombrables.

Petit (65), dans sa thèse, en rapporte une série qui tend à montrer le pouvoir localisateur du traumatisme vis-à-vis des manifestations de la syphilis ; une des plus frappantes est due à *Delpech* (66) qui, ayant pratiqué une rhinoplastie sur un sujet syphilitique, le vit revenir, dix mois après, avec des ulcérations spécifiques ayant débuté dans la cicatrice même. *Nony* (67) a aussi publié un nombre considérable de cas, qui prouvent qu'un foyer ancien de fracture, malgré la meilleure consolidation et les meilleurs résultats fonctionnels, reste une tare organique d'une susceptibilité telle que l'on pourra constater le développement à ce niveau d'un travail inflammatoire, si une cause quelconque vient troubler la bonne santé du sujet. *Kirmisson* (68), dans un travail sur les kystes hydatiques, a montré que ces tumeurs se développent de préférence dans les régions victimes d'un traumatisme. Le nombre des tumeurs malignes qui, cliniquement, semblent s'être localisées en tel point plutôt qu'en tel

autre, à cause d'une ancienne atteinte traumatique, ne se compte plus. Tout le monde sait que Perroud (69) a attribué la tuberculose des marins du Rhône aux microtrauma fréquemment répétés, dus au mouvement de la galle que, pour diriger leur barque, ils appuient contre leur thorax.

Nos maîtres, MM. les professeurs *Mairet* et *Vires* (3), ont donné une observation typique dans laquelle le traumatisme créa une prédisposition qui, sous l'influence de l'alcoolisme, aboutit à la paralysie générale. C'est aussi comme exemple du pouvoir prédisposant du traumatisme que nous pouvons citer l'observation publiée par *Masselin* et *Moizard* (70). Il s'agit en l'espèce d'une femme atteinte depuis longtemps de lithiase rénale. Après une grippe des plus bénignes le sein fut envahi par les pneumocoques et les streptocoques qui occasionnèrent une pyélonéphrite, point de départ d'une infection grave et mortelle. La présence de calculs dans le bassin et les lésions traumatiques qui s'ensuivirent justifient la place que nous donnons à cette observation.

Malgré leur grand nombre tous ces faits cliniques peuvent se grouper en trois classes.

Dans une première viennent les cas où le traumatisme provoque une lésion locale, mais sans qu'on puisse établir de façon évidente qu'il n'ait pas en même temps joué et le rôle d'agent localisateur et celui d'agent infectant, si bien qu'on ne peut les considérer comme vraiment probant du rôle des trauma dans la production de la prédisposition locale.

En second lieu le traumatisme peut déterminer la localisation d'une manifestation quelconque d'une affection générale déjà existante.

Enfin un troisième cas pourra se présenter, la lésion

traumatique guérira, la fonction et la forme de l'organe atteint paraîtront tout à fait bien rétablies, mais en réalité la guérison n'est pas parfaite, le *restitutio ad integrum* n'a jamais lieu et un jour une affection générale quelconque choisira de préférence comme siège de ses manifestations actuelles celui de la blessure ancienne.

Mais pour si nombreux que soient les faits cliniques, ils ne sont pas toujours à l'abri de toute critique et ne parviennent pas toujours à entraîner la conviction. Il semble trop que dans tous la coïncidence a le grand rôle et il paraît naturel de leur objecter que la maladie et le traumatisme ne paraissent dépendre l'un de l'autre que grâce au sophisme *post hoc, ergo propter hoc*. Aussi les faits expérimentaux ont-ils un bien autre pouvoir et ce sera surtout à eux que nous aurons recours dans la question qui nous occupe.

La plupart des expériences touchant à la localisation des processus morbides par le traumatisme ont été faites afin de montrer le rôle étiologique joué par cet agent dans la production des tumeurs blanches. Les expériences anciennes de *Max Schuller* (50) sont citées partout comme exemples typiques de ce genre d'action. Il est établi aujourd'hui qu'au point de vue spécial où se plaçait leur auteur ces expériences ne prouvent rien puisqu'elles ont abouti à la formation non pas de véritables tumeurs blanches mais simplement d'arthrites septiques. Mais si on veut en conclure seulement que le traumatisme localise les agents infectieux sur le lieu où il s'exerce, elles reprennent toute leur valeur. Il en est de même des expériences de *Krause* (51) qui, peu probantes pour ce qui est de l'origine traumatique des tumeurs blanches, sont à notre point de vue très affirmatives. Cet auteur, utilisant des

cultures pures de bacilles de Koch éliminait ainsi tous les agents infectieux banaux que *Max Schuller* (50) introduisait dans l'organisme en employant des crachats de tuberculeux. Le traumatisme lui fit obtenir non pas la tumeur blanche qu'il cherchait mais des synovites tuberculeuses. Nous pourrions rapporter bien d'autres résultats analogues et citer ceux obtenus par *Lannelongue* et *Achard* (52), *Friedrich* (53), *Honsell* (54), *Petrow* (55) et *Salvia* (56) ; qu'il nous suffise d'en tirer les conclusions suivantes : c'est que si « le traumatisme n'est jamais chez l'animal en puissance de tuberculose producteur, révélateur ou aggravateur d'une tumeur blanche » [*Cunéo* et *Jeanbrau*] (57), du moins il est certain que le traumatisme joue ce rôle lorsqu'il s'agit de processus banaux et nous n'en voulons pour preuve que les expériences de *Becker*, *Rosenbach*, *Krause*, qui ont obtenu la localisation de la staphylococcie au niveau de certains os en les fracturant, *Ehrnrooth* (58) s'est particulièrement attaché à établir les rapports existant entre les traumatismes crâniens sans lésion apparente des téguments et les maladies infectieuses de l'encéphale. Pour cela il provoquait des contusions du cerveau chez des lapins et injectait ensuite dans la veine auriculaire quelques gouttes de cultures de streptocoque, staphylocoque ou pneumocoque. Sur 29 animaux infectés par le streptocoque, immédiatement après le traumatisme, 24 eurent des lésions infectieuses de l'encéphale qui entraînèrent la mort. Sur 16 sujets qui reçurent du staphylocoque, 9 moururent pour la même raison et 4 sur 5 infectés par le pneumocoque eurent le même sort. Quand le laps de temps qui séparait l'infection du traumatisme augmentait, le nombre de décès diminuait, et le traumatisme paraissait avoir perdu toute action localisatrice après le neuvième jour.

Si maintenant nous voulons établir comment le traumatisme crée la prédisposition locale, nous aurons deux cas à considérer.

1° Celui où le traumatisme joué un rôle de fixation d'un processus déjà existant.

2° Celui où la région traumatisée en apparence complètement revenue à l'état normal devient longtemps après le siège d'une maladie quelconque.

Dans le premier cas l'explication paraît facile. Il semble qu'il ne puisse se produire de traumatisme un peu violent sans rupture de quelques vaisseaux et alors les agents pathogènes, micro-organismes, toxines d'origine quelconque se répandront au niveau du point contus. Et cette éventualité peut d'ailleurs se produire également lorsque le traumatisme ne provoque qu'un mouvement fluxionnaire. Cette explication paraît d'autant plus probable que *Charrin* a observé que les poisons banaux (sels de plomb) se déposaient, de préférence, au niveau des points traumatisés.

Dans la seconde éventualité, l'explication est plus mystérieuse et il nous faut hypothétiquement penser que si le siège du traumatisme paraît définitivement revenu à l'état normal, si son fonctionnement, si sa forme paraissent irréprochables, il n'en reste pas moins dans les éléments des tissus des modifications durables mais non encore connues. Ces modifications altèrent la résistance du lieu traumatisé et en font un siège de prédisposition locale.

2° LA FATIGUE ET LE SURMENAGE

L'influence de la fatigue et du surmenage dans la genèse des prédispositions locales est connue depuis longtemps, et les exemples cliniques sont en nombre considérable. *Fournier* (59), en 1875, écrivait : « C'est une loi générale qu'une diathèse en puissance dirige ses manifestations vers les organes en état de suractivité physiologique ou d'excitation morbide. Dans un organisme diathésé, c'est presque toujours l'organe surmené, faible et taré, qui devient le siège des localisations diathésiques », en un mot c'est le *locus minoris resistentiæ*. Comme exemple le même auteur montrait les manifestations cérébrales de la syphilis se produisant de préférence chez les sujets soumis au surmenage intellectuel. *Peter* insistait de même sur la plus grande fréquence des manifestations rhumatismales au niveau des articulations fatiguées, et *M. Carrieu* (66), dans sa thèse d'agrégation, rapportait bien des exemples frappants du rôle de la fatigue dans l'apparition des maladies locales. Il fait remarquer que la fatigue cérébrale, résultant d'un excès de travail intellectuel ou dû à une atteinte du système nerveux par les névroses (épilepsie, hystérie) ou par les intoxications (alcoolisme) explique souvent les manifestations nerveuses du rhumatisme aigu, qui cependant, pour parler comme *Trousseau*, n'excite pas les sympathies cérébrales. Du côté du système respiratoire, « l'abus de la parole, du chant surtout, est une cause prédisposante aux maladies de l'appareil vocal » [*Carrieu* (60)]. Nous pouvons enfin rappeler que le surmenage physique localise les accidents

morbides sur le système locomoteur. L'atrophie musculaire type Aran-Duchenne, la paralysie saturnine apparaissent d'abord à droite chez les droitiers, à gauche chez les gauchers. *Marfan* (61) rapporte le cas d'un maître de danse observé par Hammond, chez lequel l'atrophie se manifesta tout d'abord dans les muscles du mollet. *Bouchard* et après lui *Cassaet* et *Mongour* (62) ont montré l'influence prédisposante aux maladies du foie, du surmenage hépatique des dyspeptiques, etc., etc...

On peut aussi, semble-t-il, rapporter à l'influence de la fatigue le rôle localisateur que joue vis-à-vis de certaines infections l'activité physiologique d'un organe. On sait que *Rodet* (49) a montré que, pour reproduire expérimentalement les lésions de l'ostéomyélite, il suffit de choisir un jeune lapin en voie de croissance et de lui injecter dans la veine auriculaire une ou deux gouttes d'une culture de staphylocoque pyogène; dans ce cas le travail d'ossification dont les extrémités osseuses sont le siège suffit à en faire des lieux de moindre résistance. C'est dans un même ordre d'idées que nous pouvons citer l'apparition des orchites ourliennes presque uniquement chez des sujets adultes en pleine activité sexuelle et leur extrême rareté, au contraire, chez l'enfant et le vieillard. De même pour les mammites typhiques, *Gairaud* (63) a montré leur apparition presque exclusive au cours de la puerpéralité, l'activité physiologique de la glande suffisant à en faire un lieu de prédisposition locale. C'est aussi par la suractivité fonctionnelle qu'il entraîne que le surmenage physique favorise le développement de certaines maladies du cœur, des vaisseaux, des reins et des poumons.

Le surmenage, la fatigue, la simple activité physiolo-

gique peuvent, donc dans certaines conditions, créer la prédisposition locale. Par quel mécanisme ? C'est ce qui n'est pas encore établi de façon définitive, et il est vraisemblable que la réponse à cette question n'est pas la même dans tous les cas. Tantôt la congestion que tout travail amène dans un organe favorisant l'arrêt à son niveau des agents nuisibles organisés ou solubles pourra être incriminée. Dans d'autres cas les produits toxiques, fruits de l'activité fonctionnelle, se trouvant en trop grande quantité, altéreront les éléments anatomiques du tissu dans lequel ils se développent et le rendront ainsi plus susceptibles à l'égard des causes pathogènes. Enfin dans certains cas ces mêmes produits toxiques emportés par la circulation n'altéreront pas les tissus qui leur ont donné naissance, mais exerceront leur action nocive sur les organes chargés de les éliminer. C'est ainsi que *Gaucher* a montré « que les substances provenant de la désassimilation musculaire (leucine, tyrosine, créatine, xanthines, hypoxanthines) étaient capables de provoquer des néphrites expérimentales » et cette observation nous autorise à expliquer par ce mécanisme la prédisposition particulière des surmenés aux néphrites chroniques (*Penzoldt*).

3° LES MALADIES ANTÉRIEURES

L'influence des maladies antérieures sur la genèse des prédispositions locales n'est pas douteuse, les preuves cliniques que nous pourrions en fournir sont innombrables et il serait fastidieux d'en faire une énumération, même incomplète. Nous nous contenterons donc d'exposer les divers mécanismes que l'on peut invoquer pour expliquer

qu'une maladie fasse d'un organe un lieu de moindre résistance.

De tous ces mécanismes celui de beaucoup le plus simple est la persistance de l'agent pathogène dans l'intimité du tissu primitivement atteint ou dans tout autre point de l'organisme. C'est ce qui arrive pour l'érysipèle ; on sait avec quelle facilité cette lésion se reproduit dans le lieu même de la première atteinte, la cause en est évidemment dans la non disparition du streptocoque. Par le même moyen nous pourrions expliquer que des bronches une première fois infectées deviennent plus sensibles à l'action des causes occasionnelles et qu'un sujet victime d'une première poussée de bronchite soit voué à des récidives plus ou moins rapprochées. Un autre exemple est celui de la pneumonie. Le pneumocoque, qui fait parfois partie de la flore microbienne normale de la bouche des sujets sains (Pasteur), se retrouve toujours dans celle des anciens pneumoniques ; c'est assez pour expliquer le retour possible des accidents. Nous pourrions ainsi multiplier les citations de faits analogues ; celles que nous venons de faire sont, semble-t-il, assez convaincantes pour nous montrer que la prédisposition locale est fréquemment le résultat d'un microbisme latent qui trouve lui-même son explication naturelle dans l'existence d'une atteinte antérieure de l'organe en cause.

Mais cette explication ne peut s'appliquer à tous les cas et il en est un certain nombre où ce n'est plus le microbe lui-même qui est en cause, mais bien les produits solubles dont il a imprégné l'organisme, soit qu'il les ait sécrétés lui-même, soit qu'ils proviennent des tissus envahis.

En effet, toute maladie d'un organe peut altérer les

éléments cellulaires semblables à ceux qui le constituent par l'intermédiaire des cytolyssines dont nous avons déjà expliqué (page 26) le mode de production. Cette action est difficile à mettre en évidence quand l'organe est unique, car alors on ne peut pas songer à séparer la part qui revient dans les lésions constatées à la maladie cause de celle qui appartient aux cytotoxines. Mais lorsque l'organe atteint a un homologue ayant la même structure histologique comme c'est le cas pour le rein, le fait peut être mis en évidence. A la vérité, il ne faut pas s'exagérer l'importance de ce processus. Nous savons, en effet, que les autocytolyssines, c'est-à-dire celles qui sont obtenues avec des extraits d'organe provenant du sujet même en expérience, sont douées d'un pouvoir toxique modéré. Peut-être même leur rôle est-il plus salubre que nuisible ; en effet, c'est vraisemblablement leur attaque qui détermine par réaction l'hypertrophie compensatrice que l'on constate dans presque tous les organes lorsque le travail pathologique qui les atteint n'est pas trop aigu. Il n'en est pas moins vrai que cette influence bienfaisante n'est pas fatale. Nous avons déjà à ce point de vue montré les résultats obtenus par *Biéry* (10), *Veledieff* (11), *Lindemann* (39), *Bæri* et *de Renzi* (42). Nous avons déjà dit qu'on pouvait probablement attribuer aux cytolyssines la production des néphrites bilatérales consécutives aux lésions traumatiques d'un seul rein. Nous pouvons encore citer le rôle que *Le Play* et *Coperchot* (64) font jouer aux cytotoxines dans la production de l'ophtalmie sympathique. Nous sommes donc autorisés à conclure que dans certains cas la prédisposition locale due à une maladie antérieure peut s'expliquer par l'action des cytolyssines.

Qu'il s'agisse de locus minoris resistentiæ dû au microbisme latent ou bien de celui que crée l'intervention

des cytotoxines, l'organe intéressé sera toujours celui qui a été le siège de la maladie causale. Mais il peut ne pas en être toujours ainsi, et des toxiques microbiennes banales peuvent intervenir dans la genèse du lieu de moindre résistance et le localiser sur un organe que la maladie primitive n'avait pas intéressé, soit qu'une affinité spéciale les y attire, soit que cet organe ait été déjà lésé par une prédisposition antérieure que la nouvelle atteinte va renforcer. C'est par ce mécanisme que nous expliquerons comment des infections aiguës peuvent créer la prédisposition à la démence paralytique, ainsi que l'ont mis en lumière MM. les professeurs *Mairet* et *Vires* (3). Les toxines agissent alors soit en altérant les éléments anatomiques et les rendant ainsi moins résistants à l'action d'autres causes pathogènes, soit en faisant plus précocement et en localisant du côté du cerveau l'artério-sclérose que l'on retrouve chez tous ces paralytiques généraux (*Mairet* et *Vires*).

Parmi ces toxines microbiennes il nous faut faire une place à part à celles que *Courmont* (71) a étudiées sous le nom de substances solubles prédisposantes. *Bouchard* (72), *Charrin* et *Gley* (73) avaient déjà établi l'existence de « matières sécrétées par le microbe et qui lui sont favorables indirectement en modifiant chimiquement le milieu ». *Courmont* montra qu'on pouvait les diviser en deux groupes, celles qui ont une action immédiate mais passagère et d'autres dont l'action était lente mais durable. Les premières ne peuvent pas du tout intervenir dans la genèse de la prédisposition locale, leur action en effet s'explique, ainsi que l'ont montré *Charrin* et *Gley*, par l'intermédiaire d'une atteinte nerveuse entravant la vasomotricité et partant la diapédèse; c'est donc de la totalité de l'organisme qu'elles diminuent la résistance et non

pas de telle ou telle de ses parties. On conçoit au contraire que les secondes qui paraissent agir directement sur le pouvoir de défense des tissus organiques puissent créer des loci minoris resistentiæ. Mais cependant nous devons avouer que rien n'est encore définitivement établi à cet égard et même que si l'hypothèse de *Courmont* qui explique leur action prédisposante par accoutumance des leucocytes aux produits solubles du microbe était vérifiée, cette explication de la genèse des lieux de moindre résistance se trouverait controuvée.

En dehors du microbisme latent et de l'action des toxines la prédisposition locale peut encore être due aux maladies antérieures par l'intermédiaire des lésions anatomiques que ces maladies laissent dans les tissus qu'elles ont atteints. Ces lésions restent comme une épine dange-reuse qui appelle, semble-t-il, l'action des causes pathogènes. *Carrieu* (74), *Ballet* et *Dutil* (75) ont montré l'action des anciennes lésions médullaires et notamment les suites lointaines des attaques de paralysie infantile qui, sous des influences diverses, peuvent donner lieu à des poussées congestives, des myélites aiguës à forme de paralysie spinale aiguë de l'adulte, des myélites subaiguës ou encore des atrophies musculaires progressives. *Lasèque* a fait le même travail pour les sujets atteints de lésions cérébrales et il a montré qu'ils étaient prédisposés aux troubles psychiques; ce sont, dit-il, des cérébraux. *Riva*, *Maragliano* et *Colombo* ont insisté sur l'action prédisposante à l'artério-sclérose de toute affection d'un organe; la limitation des artérites à une rate de paludéen, à un cerveau de méningitique est en effet couramment observée. *Nony* (67) enfin a rapporté plusieurs observations typiques, et l'une à cet égard fort instructive nous raconte l'histoire d'une

femme qui, dans sa jeunesse, atteinte d'une ostéite, était victime d'une nouvelle poussée à chacune de ses grossesses.

Pour terminer l'étude de l'influence des maladies antérieures dans la création des lieux de moindre résistance, il nous reste à dire quelques mots de tout un groupe important. La maladie antérieure peut en effet rester latente et ne se révéler que le jour où se manifeste aussi la prédisposition qu'elle a créée. Les maladies dont il s'agit ont un début extrêmement progressif; ce sont en général des intoxications chroniques et le type en est fourni par l'alcoolisme. L'alcool ingéré paraît ne pas altérer la santé de celui qui le boit, souvent il est vigoureux, bien portant jusqu'au jour où une infection intercurrente, un traumatisme accidentel ou chirurgical vient révéler l'existence de la prédisposition par la gravité exceptionnelle de leurs accidents ou par les conséquences étonnantes qu'ils entraînent. C'est que la cellule cérébrale, la cellule hépatique de ces sujets se sont imprégnées d'alcool; que dans l'état normal elles suffisent encore à leur tâche, mais ne tardent pas à succomber au moindre surcroît de travail ou à la moindre infection. Les cas de ce genre sont extrêmement nombreux. *Gilbert et Lereboullet* (76) en ont rapporté des observations frappantes avec examen anatomique. Nous-même avons eu l'occasion d'observer un cas dans lequel une atteinte éberthienne de la glande hépatique ne s'expliquait que grâce à la prédisposition créée par l'alcoolisme du sujet [*Gaussel et Euzière* (77)] qui ne s'était cependant jamais révélé par aucun symptôme. *Verneuil* et son élève *Gauchas* (78) avaient déjà insisté sur cette prédisposition d'origine toxique et avaient montré la gravité des lésions traumatiques et des interventions

chirurgicales chez ces intoxiqués latents. D'autres fois ce n'est pas un poison exogène qui est en cause, mais un principe toxique d'origine endogène; dans d'autres cas ce sera la tuberculose qui aura évolué lentement de façon absolument ignorée et qui aura préparé la voie à l'infection secondaire.

LE SUBSTRATUM MATÉRIEL DE LA PRÉDISPOSITION LOCALE

On admet communément aujourd'hui que la moindre résistance d'un organe répond à une altération matérielle des éléments qui le constituent; malheureusement, si l'existence même du substratum ne peut être mise en doute, il règne la plus grande incertitude dans la détermination de sa nature et de ses différents aspects. A cela deux raisons : dans la plupart des cas, tout d'abord, l'altération matérielle cause de moindre résistance est peu profonde et son appréciation très délicate; et d'autre part, il n'est pas toujours aisé de se placer dans les conditions favorables à son étude. Quand il s'agit d'un être humain, en effet, très souvent la prédisposition ne se révèle qu'avec la maladie dont elle a facilité l'éclosion, si bien qu'il est impossible de pratiquer à temps l'examen anatomique qui permettrait seul d'établir la part qui, dans les lésions, revient à la prédisposition. De même lorsqu'on expérimente sur les animaux, les résultats obtenus ne sont pas toujours comparables aux faits que l'on observe en clinique courante.

Il est des cas où la raison anatomique de l'existence du *locus minoris resistentiæ* est facile à constater. Lorsque, par exemple, nous avons affaire à une prédisposition due

à un traumatisme, la présence d'un tissu de cicatrice dont la vitalité moindre nous est bien connue nous donnera la clef de tous les phénomènes observés ; de même quand la prédisposition résultera d'une maladie antérieure, nous pouvons en trouver des traces qui seront suffisantes pour nous expliquer la moindre résistance de l'organe en cause. Nous citerons comme exemple tout à fait typique l'atrophie des cornes antérieures consécutive à une ancienne paralysie infantile.

Mais dans bien d'autres circonstances, l'examen le plus soigneux ne nous révélera aucune trace de lésion, surtout lorsque l'atteinte des tissus sera due à des cytolysines ou à des toxines. Il semblerait dans ce cas tout naturel, pour établir le substratum matériel de la prédisposition, de rapporter les lésions anatomiques constatées dans les pièces provenant des expériences sur lesquelles nous avons basé l'exposé des origines de cette tare.

En réalité, se serait là une méthode qui nous conduirait à de bien mauvais résultats. Les auteurs que nous avons cités dans le précédent chapitre, devant les nombreuses difficultés de la graduation des facteurs employés pour diminuer la résistance des organes, ne s'en sont jamais souciés. Ils ont souvent dépassé le but. Comme ils avaient surtout en vue de rechercher les origines de la prédisposition, il leur suffisait d'avoir établi, une fois pour toutes, qu'il y avait des degrés dans la toxicité de ces produits et qu'une action faible de l'un d'entre eux est uniquement capable de troubler le fonctionnement des appareils sans les altérer visiblement. C'est pourquoi les résultats anatomiques obtenus avec les cytolysines par *Delamarre*, *Biérj* et *Neledieff*, etc, avec les poisons microbiens ou non par *Nattan-Larrier* et d'autres sont trop marqués pour pouvoir être pris en considé-

ration dans l'étude anatomique de la prédisposition locale.

A côté d'eux il est d'autres résultats dont nous allons rapporter quelques exemples et qui rentrent mieux dans le cadre de notre travail. Il s'agit, en l'espèce, de lésions observées sur des enfants issus de parents tarés ; comme nous allons le voir, ces lésions sont très peu marquées, parfaitement curables, et cependant elles ont été observées à la naissance, c'est-à-dire au moment où, étant donnée leur origine, elles devaient être le plus marquées. *Char-rin* (81), *Morselli* (79) ont observé chez des fœtus nés de mères tuberculeuses quelques lésions du névraxe. « La méthode de Nissl a mis en lumière des vacuoles protoplasmiques, des granulations fixant mal les réactifs, des contours nucléaires indécis, une série de modifications compatibles avec le bon fonctionnement et passant sans une recherche systématique complètement inaperçues. » *Delamarre* (23) a constaté dans le rein de la congestion, quelques hémorragies et quelques cellules dégénérées. Les constatations de *Castaigne* et *Rathery* (8) sont du même ordre. *Nathan-Larrier* (48) a observé dans les cellules du foie « un noyau pauvre en chromatine, pourvu de deux nucléoles apparaissant comme une vacuole claire au milieu d'un protoplasme à mailles arrondies et finement réticulées. Ces cellules ne contiennent pas d'ergatoplasme. D'autres sont en dégénérescence granulo-graisseuse, leur noyau est en chromatolyse. Mais, à côté d'elles, d'autres, les plus nombreuses, sont normales et possèdent une intégrité fonctionnelle parfaite. » *Massin*, ayant pratiqué l'ablation de la rate à un couple de lapins, constata que les produits de ce couple présentaient de la microsplénie. Toutes les constatations anatomiques que nous pourrions ajouter aux précédentes sont du même ordre, il n'en est pas une qui

ne puisse se réparer et lorsque l'examen histologique sera fait longtemps après que la cause de la lésion aura cessé d'agir, il nous est permis de conclure que celle-ci aura anatomiquement disparu quoique les faits cliniques nous prouvent que les cellules atteintes restent fragiles et prédisposées aux atteintes des agents pathogènes.

Mais si l'examen anatomique ne nous permet pas d'établir le critérium matériel de l'existence de la prédisposition, peut-être pourrons-nous être plus heureux par d'autres méthodes. *Charrin* (81) s'est attaché à apprécier la valeur fonctionnelle du corps thyroïde et, partant, son pouvoir de résistance, en recherchant la quantité d'iode qu'il contient. « Ces recherches ont porté sur des corps thyroïdes de nouveau-nés, depuis l'âge de un jour jusqu'à trois mois, la plupart avaient quatre à six semaines. *Charrin* a ensuite divisé, suivant le caractère positif ou négatif des résultats, ces analyses en deux groupes et les a confrontées avec l'histoire des mères et des enfants; il a pu ainsi constater que l'absence de l'iode ne s'observe que dans les cas où les mères et les enfants offrent des antécédents pathologiques. » *Nattan-Larrier* a fait des recherches absolument analogues; en dosant le glycogène du foie, il a observé que le foie des animaux tarés en contenait beaucoup moins que celui des animaux sains, et comme chaque fois qu'il a constaté cette pénurie les cellules se sont également montrées « dépourvues des deux éléments, qu'il considère comme d'importance fondamentale dans leur fonctionnement : ergatoplasme et granulations zymogènes. Il a été ainsi amené à considérer que la diminution du glycogène indique une tare physiologique cellulaire. » Cette appréciation de la valeur d'un organe par l'analyse chimique des tissus qui le consti-

tuent n'a pas été faite pour d'autres organes que le foie et le corps thyroïde ; elle nous semble appelée à donner des résultats intéressants.

Enfin, pour terminer cette étude des altérations matérielles qui expliquent la prédisposition locale, il nous semble que l'hypothèse d'altérations purement physiques peut être émise. Un organe peut être constitué, au point de vue histologique et au point de vue chimique de façon absolument parfaite, et cependant, il a pu « se produire dans son intimité quelque chose de comparable à ce qui se passe dans un barreau de fer doux aimanté ; dans ce nouvel état, on ne connaît rien, absolument rien qui distingue le barreau de fer de ce qu'il était avant l'aimantation, si ce n'est ses propriétés physiques toutes nouvelles » (Raymond). Cette hypothèse, invérifiable dans l'état actuel de nos connaissances, le sera-t-elle un jour ? C'est ce que nous ignorons ; en tout cas, il serait peu courageux et peu scientifique de s'excuser derrière elle de notre ignorance, alors que les recherches histologique et histo-chimique qui pourraient nous en affranchir ne sont pas encore complètement faites.

EVOLUTION ET MANIFESTATIONS EXTÉRIEURES DE LA PRÉDISPOSITION LOCALE

Nous avons déjà étudié les origines de la prédisposition locale et, ne pouvant, dans l'état actuel de nos connaissances, établir de façon précise le substratum matériel de cette tare, nous avons du moins montré de quel côté on devait, semble-t-il, le chercher avec quelques chances de succès. Il nous reste maintenant à envisager la question au point de vue clinique.

Il semblerait peut-être logique de faire cette dernière partie de notre travail en prenant les divers organes les uns après les autres et en indiquant, au fur et à mesure de cet examen, les moyens d'arriver au diagnostic de la prédisposition, l'évolution ordinaire qu'elle subit à leur niveau et les accidents qui, pour chacun d'eux, en révèlent l'existence.

Mais ce genre de travail a été fait de façon si parfaite par les auteurs qui, avant nous, se sont occupés de la question, que suivre une telle méthode serait nous borner à résumer et partant à déformer leurs exposés. D'autre part, il est plus conforme au plan que nous avons déjà adopté de nous en tenir aux généralités. Aussi, dans ce qui va suivre, nous nous attacherons surtout à montrer l'évolution et les manifestations de la prédisposition en général.

Pour ce faire, nous nous servirons largement du travail de *Mairel* et *Ardin Delleil* (5). Dans leur exposé de la prédisposition nerveuse, ces auteurs ont en effet magistralement mis en lumière les lois générales qui régissent toute prédisposition.

Tout d'abord la prédisposition peut être variable dans son intensité et cette intensité « ne se mesure pas à sa richesse en stigmates, mais à la gravité de l'atteinte cellulaire qui est derrière et qui commande seule l'aptitude de transformation en maladie » (*Mairel* et *Ardin-Delleil*). Il nous faut donc différencier les prédispositions suivant leur puissance germinative et à ce point de vue nous pouvons les diviser en *prédisposition terrain* et *prédisposition graine*.

Les premières ne font que prêter un terrain favorable à l'action d'une cause pathogène puissante. Les secondes « contiennent une énergie évolutive telle qu'elle peut à elle seule résumer la raison des troubles pathologiques à venir. Le germe est ici tout fécondé et peut contenir toutes les conditions du développement ultérieur. Ce développement peut se faire spontanément, mais il est souvent hâté par l'adjonction des causes secondes. »

Une seconde division qui s'impose est celle qui se base sur la nature même de la prédisposition. Le nombre des causes qui peuvent lui donner naissance est, comme nous l'avons vu, extrêmement grand ; il est dès lors facile de concevoir qu'elles n'aboutissent pas toujours au même résultat et que la prédisposition ne soit pas toujours semblable à elle-même. En effet, tantôt elle consistera en une simple faiblesse fonctionnelle, une méiopragie comme

disait Potain, qui rendra l'organe frappé incapable de résister à tout surcroît de travail.

Le type classique nous en est fourni par la méiopragie cardiaque qui explique l'hypertrophie du cœur des adolescents et des femmes enceintes. D'autres fois, la prédisposition est plus grave et consiste en une moindre résistance organique, c'est la *méionexie* de Mairét et Vires. Ici les causes pathogènes aboutissent à des lésions cellulaires diverses suivant les cas, mais toujours parfaitement constatables. Le meilleur exemple que l'on puisse en fournir est la prédisposition qui aboutit à la paralysie générale sous l'influence de causes qui seront d'autant plus légères qu'elle-même sera plus puissante.

Il nous reste maintenant à exposer la division de la prédisposition en prédisposition avec stigmates et prédisposition sans stigmates. C'est la plus connue, c'est aussi celle qui est la plus factice. L'une et l'autre ont, en effet, les mêmes sources, la même nature et peuvent aboutir aux mêmes effets. Comme le font remarquer *Mairét* et *Ardin-Delleil*, on devrait bien plutôt parler de prédisposition latente ou de prédisposition sans stigmates appréciables ; car si aucune manifestation ne vient révéler à l'extérieur la moindre résistance de l'organe lésé, il est plus conforme à la vérité d'en accuser l'insuffisance de nos moyens d'observation, ou bien le manque d'attention du malade et du médecin, qui n'ont pu percevoir des troubles sans doute infinitésimaux, mais qui n'en existent pas moins.

En effet, les manifestations extérieures de la prédisposition sont très variables dans leur intensité. Tantôt ce seront des troubles permanents, révélant la faiblesse de l'organe en cause et s'étendant à toutes ses fonctions.

Pour le foie, nous aurons les signes de l'insuffisance hépatique ; pour le rein, ceux de la petite urémie ; pour le système nerveux, des troubles s'étendant à l'intelligence, à l'être moral, sentant, voulant ; enfin, des troubles physiques, etc., etc. D'autres fois, l'insuffisance fonctionnelle ne se manifestera que de temps à autre à l'occasion d'une fatigue, d'un surmenage quelconque. D'autres fois même, ce ne sera qu'artificiellement qu'on pourra mettre en évidence la moindre résistance d'un organe, comme *Castaigne* et *Rathery* l'ont fait pour le rein, en pratiquant des injections sous-cutanées d'ovo-albumine, en faisant absorber à jeun des blancs d'œufs, ou en soumettant leur malade à l'épreuve de la chlorurie alimentaire.

CONCLUSIONS

I. — La prédisposition locale est un état particulier d'une partie de l'organisme qui, transmis héréditairement ou acquis, la rend particulièrement vulnérable à l'action des causes pathogènes.

Elle peut être congénitale ou acquise. Quand elle est congénitale, il faut distinguer deux cas suivant que l'hérédité ou la transmission utérine sont en cause.

II. — La prédisposition locale héréditaire ne peut être étudiée que chez les ovipares ou chez les vivipares en s'en tenant à l'influence du mâle. Son mécanisme est encore très obscur ; il semble que les modifications entraînées dans les cellules germinales par l'action des produits solubles engendrés par l'organisme des procréateurs, ou les agents pathogènes qui les infectent, en sont les principaux facteurs,

III. - La transmission utérine semble elle aussi se faire en grande partie par l'intermédiaire de ces mêmes produits solubles, dont le passage au travers du placenta est nettement établi. Au premier rang se placent les cytolytines, qui de par leur nature même localisent leurs effets à tel ou tel des organes du fœtus. Ensuite viennent

les toxines microbiennes, les poisons endo ou exogènes qui se localisent de façon diverse et variable suivant l'époque, la durée de leur action et leur affinité pour les tissus.

IV. — La prédisposition acquise peut être le fait du traumatisme, du surmenage et des maladies antérieures :

1° L'action du traumatisme s'explique quand elle est immédiate par les ruptures vasculaires qu'il occasionne et qui facilitent l'arrêt au niveau de la région violentée des facteurs de la maladie. Quand cette action prédisposante est tardive, il semble que la moindre vitalité des tissus de cicatrices doive être incriminé.

2° L'action du surmenage s'explique par la congestion que l'on rencontre dans tout organe au travail, congestion qui faciliterait l'arrêt des agents pathogènes. A l'action de la congestion vient s'ajouter celle des produits de désassimilation accumulés en plus grande quantité par la période d'activité. Il convient de rapprocher de l'action du surmenage dans la genèse de la prédisposition locale, celle de la simple activité physiologique.

3° L'action des maladies antérieures n'est pas univoque — tantôt elle est due à la persistance au niveau de l'organe lésé, ou dans tout autre point, des agents microbiens facteurs de la première maladie ; l'aliment faisant le ferment, ces microorganismes ont toujours tendance à infecter à nouveau la même région qu'ils ont déjà atteinte — tantôt il faut incriminer l'action des cytoly-sines — d'autres fois celles des toxines banales parmi lesquelles il convient peut-être de faire une place spéciale aux toxines prédisposantes.

V. — Le substratum matériel de la prédisposition est variable suivant les cas. Il peut être constitué par des

lésions organiques minimales — ou bien résider dans des troubles physico-chimiques encore inconnus.

Charrin et Nattan-Larrier sont arrivés à se rendre compte de la valeur fonctionnelle et partant de la résistance de certains organes en faisant la recherche, l'un du glycogène dans le foie, l'autre de l'iode dans le corps thyroïde.

VI. — La prédisposition locale peut avoir un pouvoir évolutif qui varie suivant les cas. Aussi doit-on distinguer la prédisposition terrain et la prédisposition graine.

Elle peut n'être qu'une aptitude fonctionnelle restreinte (meiopragie) ou constituer une moindre résistance organique (meionexie).

Elle peut se manifester par des signes extérieurs : prédispositions avec stigmates, ou rester cachée : prédisposition latente.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

DES AUTEURS CITÉS

Les numéros d'ordre précédant chaque nom d'auteur correspondent aux chiffres placés dans le texte entre parenthèses.

1. JAUMES. — Traité de pathologie générale, 1868.
2. SÉE (Germain). — De la phthisie bacillaire des poumons, 1884.
3. MAIRET et VIREs. — De la paralysie générale, étiologie, pathogénie, traitement, Paris, Masson, 1898.
4. POTAIN. — Cliniques de la Charité.
5. MAIRET et ARDIN-DELTEIL. — Hérité et prédisposition, Montpellier, Coulet, 1907.
6. HUCHARD. — Hérité artérielle. Société médicale des Hôpitaux, 2 mai 1890.
7. GILBERT et LEREBoulLET. — La liste très complète de leurs travaux sur la cholémie familiale se trouve dans la thèse de Delahet : Le tempérament bilieux. Bordeaux. 1905-06. N° 45.
8. CASTAIGNE et RATHERY. — La débilité rénale. Société médicale des Hôpitaux, séance du 11 décembre 1903.
9. LORDAT. — Leçons orales de 1842. Soc. de médecine pratique, page 330.
10. CHARRIN. — De l'hérité. Journal de physiologie et de pathologie générale, 1899, page 85.
11. RAYMOND (Paul). — L'hérité de l'hémorragie cérébrale. Progrès médical, 1907.

12. PASTEUR. — Etude sur la maladie des vers à soie. Paris, 1870.
13. LEVADITI et SAUYAGE. — Pénétration du treponema pallidum dans l'ovule, 15 octobre 1906, C. R. Académie des sciences.
14. BAUMGARTEN cité par Vires. — Hérité de la tuberculose, page 47.
15. VIRES. — L'hérité de la tuberculose. Masson et C^{ie}, Gauthier Villars, 1906.
16. GOERTNER. — Ueber die Erbllichkeit der Tub. Zeitsch. für hyg und infections, 1893, Bd XIII, p. 101, cité par Vires (*loc. cit.*)
17. MAFUCCI. — Ueber das verhalten des Embryogenen infectionen. Centralblatt für allgm. Path. und path. Anat. 1894, p. 1, cité par Vires (*loc. cit.*).
18. JACKH. — Archiv. für path. Anat. 1895. Bd 142, p. 101, cité par Vires (*id.*).
19. LANDOUZY et MARTIN. — Faits cliniques et expérimentaux pour servir à l'histoire de l'hérité de la tuberculose. Revue de médecine 1883, p. 1014 (cité par Vires, *id.*).
20. WESTERMEYER. — Beit. zu Veresb der Tub. Thèse d'Erlangen, 1893.
21. DARWIN. — Hérité. 1868.
22. DELAGE. — L'hérité.
23. DELAMARRE. — Recherches expérimentales sur l'hérité morbide, rôle des cytolysines maternelles dans la transmission du caractère acquis. Thèse de Paris, année 1903, n° 10.
24. STRAUSS et CHAMBERLAND. — Passage de la bactériémie charbonneuse de la mère au fœtus. Compte rendu Académie des sciences, 82.
25. NEUHAUZE. — Berliner klinik Wochenschrift.
26. CHANTEMESSE et WIDAL. — Société anatomique, 10 octobre 1886.
27. NETTER. — Transmission intra-utérine de la pneumonie et de l'infection pneumonique chez l'homme et dans l'espèce animale Soc. de Biologie, 9 mars 1889.
28. FOUQUET. — Présence du spirochète pâle de Schaudinn dans le testicule d'un nouveau-né hérédo-syphil. Soc. Biologie, 1906.
29. BRINDAU et NATAN-LARRIER. — Présence du spirochète pâle dans le placenta syphilitique. Soc. Biologie, 27 janvier 1906.

30. SCHMORL et GEIPEL. — Sur la tuberculose du placenta humain. Centralblatt für allgemeine pathologie, 20 septembre 1904.
31. MARGOULLIEF. — Contribution à l'étude de la variole contractée par le fœtus dans la cavité utérine. Th. de Paris, 1888 89.
32. MALVOZ. — Sur la transmission intra-placentaire des micro-organismes. Annales Institut Pasteur, 1888.
33. CHARRIN et DUCLERC. — Des conditions qui règlent le passage du microbe au travers du placenta. Soc. Biologie, 9 juin 1894.
34. CHARRIN. — Genèse des tarés des Rejetons issus de parents malades. Soc. Biologie, janvier 1899.
35. LAGRIFFOUL et PAGÈS. — La séro-réaction de Vidal chez les enfants issus de mère dothiéntérique. Soc. Biologie, juin 1903.
36. CASTAIGNE et RATHERY. — Rôle de l'hérédité en pathologie rénale. Semaine Médicale, 1903.
CASTAIGNE et RATHERY. — Lésions expérimentales du rein. Annales de médecine expérimentale, 1903
37. CHARRIN et LEVADITI. — Embolies cellulaires. Journal de physiologie et de pathologie générale, novembre 1900.
38. CHARRIN, DELAMARRE et MOUSSU. — Transmission expérimentale aux descendants des lésions développées chez les ascendants. Académie des Sciences, 21 juillet 1902.
39. LINDENMANN. — Annales de l'Institut Pasteur, 1900.
40. BIÉRY. — Recherches sur les injections de sang et de sérum cytotoxique chez le chien. Compte rendu Soc. Biologie, 1901.
— Recherches sur les injections de sang et de sérum néphrotoxique au chien. Compte rendu Académie des Sciences, 6 mai 1901.
- BIÉRY et PETIT. — Sur le pouvoir cytotoxique de certains sérums consécutif à l'injection de nucléo-protéides.
- BIÉRY et MAYER. — Sur l'action du sang rendu hépatotoxique par injections intra-pariétales de nucléo-protéide du foie. Compte rendu Académie des Sciences, Paris, 1904.
41. NELEDIEFF. — Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1901.
42. DE RENZI et BOERI. — XIV^e Congrès de la Société Italienne de médecine interne, 1904.

43. HÉDOUIN-CONSTANT. — Des néphrites bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein. Paris, 1904-1905, n° 214.
44. ALBARRAN et BERNARD. — Etudes sur les cytotoxines rénales. Arch. de méd. expér. et anat.-patho., 1903.
45. BIÉRY. — Recherches sur les néphrotoxines. Compte-rendu de la Soc. de biol., Paris, 1903.
46. ARMAND DELILLE et LÉENHARDT. — Sur la spécificité des cytotoxines. Soc. de Biologie, 1907.
47. CHARRIN et GUILLEMONAT. — Les tares des générateurs et le développement des rejetons. Société de Biologie, le 20 mai 1899.
CHARRIN et GUILLEMONAT. — Journal de physiologie et de pathologie générale, le 15 mai 1899.
48. NATTAN-LARRIER. — Les premiers stades de l'hérédité maternelle. Thèse de Paris, 1901.
49. RODET. — Revue de chirurgie, 1885.
50. MAX SCHULLER. — Experimentelle untersuchungen ueber die genese der scrof. Und tub. Gelenktzinclungen. Centralblatt. f. Chir. 1878.
51. KRAUSE. — Centralblatt f. Chir. 1896.
52. LANNELONGUE et ACHARD. — Sur le traumatisme et la tuberculose. Bul. de l'Académie des Sciences, 1^{er} mai 1899.
LANNELONGUE et ACHARD. — Influence des traumatismes et des mouvements sur l'évolution des ostéo-arthrites tuberculeuses. Bul. de l'Académie de Médecine, 7 février 1905.
53. FRIEDRICH. — Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der chirurgischen Tuberculose, besondere der Tuberculose der Knochen, Gelenke und Nieren, und zur Rentniss ihrer Besiehung zu traumen (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1899, tom. 53).
54. HONSELL. — Ueber trauma und Gelenktuberculose. Beiträge z. Klin. Chir., 1900, tom. XXVIII.
55. PETROW. — Arthrite tuberculeuse et traumatique. Zeutr. bl. f. chirur., 26 novembre 1904.
56. SALVIA. — L'enfluenza dei piccoli trauma sulla localizzazione della tuberculose.

57. CUNÉO et JEANBRAU. — Les rapports des traumatismes avec les tuberculoses. Congrès Méd. Acc. du tr., Liège, 1905.
58. EHRRNROOTH. — Du rôle des traumatismes dans l'étiologie des affections cérébrales d'origine infectieuse. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheit, 1902.
59. FOURNIER. — La syphilis cérébrale. Ecole de Médecine, 1875.
60. CARRIEU. — De la fatigue et de son influence pathologique. Th. d'agrég., 1878.
61. MARFAN. — La fatigue et le surmenage. Dans le traité de pathologie générale de Bouchard.
62. CASSAET et MONGOUR. — De la facilité du surmenage hépatique. Gazette hebdomad., 23 février 1895.
63. P. GUIRAUD. — Mammite typhique. Société des Sciences médicales de Montpellier, 1907.
64. LEPLAY et COPERCHOT. — Sérum cytotoxique et ophtalmie sympathique. Soc. biologie, 1906.
65. PETIT. — Les Loci minoris resistentiæ au point de vue chirurgical. Gazette heb., 1875.
Congrès de Nantes, 1875.
66. DELPECH. — Clinique chirurgicale de Montpellier.
67. NONY. — Retour de l'inflammation dans les lésions osseuses anciennes à la suite d'un état général grave. Thèse de Paris, 1874, n° 462.
68. KIRMISSON. — De l'influence du traumatisme sur le développement des kystes hydatiques. Archives générales de Médecine, novembre, 1883.
69. PERROUD. — Congrès de Lille, 1874.
70. MASSELIN et MOIZARD. — Des diathèses au point de vue de la prédisposition des organes à l'infection. Presse médicale, 1901, p. 350.
71. COURMONT. — Etude sur les substances solubles prédisposant à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Revue médecine, 1891.
— Société de biologie, 16 mars et 20 juillet 1889, 21 décembre 1889.
— Compte-rendu de l'Académie des sciences, 22 juillet 1889.

- COURMONT et DOR. — Soc. biologie, 22 novembre 1890, et Congrès de la tuberculose 1891.
72. BOUCHARD. — Revue de médecine 1890.
73. CHARRIN et GLEY. — Archives physiologie, octobre 1890 et janvier 1891.
74. CARRIEU. — Des amyotrophies spinales secondaires. Th. de Montpellier, 1875.
75. BALLET et DUTIL. — De quelques accidents spinaux déterminés par la présence dans la moelle d'un ancien foyer de myélite infantile. Revue de Médecine, 1886.
76. GILBERT et LEREBoulLET. — La stéatose hépatique latente des alcooliques. Société médicale des Hôpitaux, 20 juin 1902.
77. GAUSSEL et EUZIÈRE. — Ictère catharral au début d'une fièvre typhoïde. Soc. des Sciences médicales de Montpellier, 9 mars 1906.
78. GAUCHAS. — Stéatose du foie au point de vue chirurgical. Th. de Paris, 1882.
79. MORSELLI. — Les lésions nerveuses de fœtus nés de mères tuberculeuses. Riv. di Pathol. hereditaria e mentale, 1906.
80. MÉNÉTRIÉR et TOURAIN. — Société médicale des hôpitaux, 1907.
81. CHARRIN. — La genèse des tares des rejetons issus de parents malades. Congrès internation. de Médecine, 13^e session. Paris, 1900. Section de pathologie générale et de pathologie expérimentale
-

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 18 juillet 1907.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 18 juillet 1907
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
